Théo Pezel 33e aux ECN

Réussite à la LCA

pour le nouveau concours ECNi

Préface
Pr. Antoine Bourrillon
PUPH référent



2e ÉDITION
revue et augmentée

- Fiches de cours de référence
- Exemples concrets
- Tous les QCM "sortables" en LCA
- Toutes les annales depuis 2006
- Lexique de LCA anglais-français
- Glossaire ECNi détaillé

Tout en couleurs



Réussite à la LCA pour le nouveau concours ECN*i*

2e édition

Théo Pezel

Préface : Pr Antoine Bourrillon



Éditions ESTEM
4, rue de la Michodière, 75002 Paris
Tél. : 01 72 36 41 60
Fax : 01 72 36 41 70
E-mail : info@estem.fr



ISBN 978-2-84371-859-5

Préface

J'ai été très touché par la marque de confiance qui m'a été donnée de préfacer la 2e édition de l'ouvrage de Théo Pezel « Réussite à la LCA » destiné au nouveau concours ECNi.
Je peux témoigner en tant qu'ancien expert du CNCI des difficultés que les praticiens universitaires les plus motivés peuvent avoir eux-mêmes vis-à-vis du choix et des modalités rédactionnelles des épreuves permettant une évaluation élargie, rigoureuse et discriminante des réponses aux objectifs explorés.

Théo Pezel, jeune interne, reçu très brillamment 33e aux ECN 2014, a mis au service des étudiants le contenu méthodique, rationnel et clarifié de son expérience pour aider ceux-ci à réussir au mieux les épreuves de la LCA, en précisant les embûches et les pièges, en les accompagnant d'une bonne conduite des réponses et en performant celles-ci par le nécessaire appui de leur bonne compréhension.

C'est aussi un exploit d'avoir réalisé un tel ouvrage en ayant réussi le pari de « couvrir » à la fois de façon concise et synthétique, l'ensemble du programme de l'épreuve.

Le « mode d'emploi » de ce précieux document est remarquablement mis en place autour des buts à atteindre pour retenir les « essentiels » :

- les principes et modalités de l'épreuve pour mieux l'inscrire dans son rationnel ;
- les objectifs officiels du CNCI pour mieux justifier leur choix ;
- les types d'études indispensables à mémoriser durablement concernant en particulier les analyses épidémiologiques, thérapeutiques, diagnostiques et pronostiques.

Enseignant, initialement inquiet pour l'étudiant face à l'introduction des épreuves de LCA selon les modalités évolutives des ECN, j'ai été totalement séduit à la lecture de l'ouvrage de Théo Pezel, par l'accès facile aux bonnes méthodes d'apprentissage, permis par une présentation claire, aérée, très accessible jusqu'à la lecture rapide terminale des dernières révisions.

Relecteur, consulté d'articles destinés à des revues médicales, j'avoue avec humilité avoir beaucoup appris pour me permettre une évaluation plus rigoureuse des articles soumis.

Coordonnateur, associé du référentiel du Collège National des Pédiatres Universitaires, je peux transmettre avec confiance le contenu rédactionnel de nos écrits actuels au regard critique des étudiants éclairés par les exigences d'analyse que la lecture d'un tel ouvrage va leur permettre.

Des données d'enseignement qui seraient non triées et non hiérarchisées ne peuvent constituer une connaissance mais au contraire une « maltraitance » de l'étudiant submergé par une « surcharge cognitive » inappropriée. C'est un des mérites de cet ouvrage d'aider le candidat aux ECN, à bien conduire ses apprentissages.

Ceci ne peut cependant nous laisser méconnaître que les méthodes d'apprentissage ne sauraient s'opposer à la transmission d'un « savoir être » qui ne peut s'exprimer que dans notre inquiétude commune de respecter le « prendre soin ».

Et celle-ci est dans notre relation médicale individuelle.

Écoute, réponses apaisantes, attention bienveillante permettent de mériter **la confiance** qui nous est donnée par nos patients pour mieux la partager et la transmettre.

Le savoir comprendre et le savoir-faire peuvent s'apprendre. *Le savoir être se donne et se reçoit*.

C'est aussi l'un des souhaits pour l'avenir de notre métier qu'auprès de Théo Pezel, je formule pour chacun de vous avec humilité et enthousiasme…

Antoine Bourrillon
Professeur Émérite de Pédiatrie

L'auteur

Théo Pezel est arrivé 33e au classement des ECN 2014, après une formation initiale au sein de la Faculté Paris-Descartes (Paris V).
Il est interne en cardiologie et médecine vasculaire à Paris et conférencier au sein d'organismes privés pour la préparation au concours.

À mon sous-colleur et binôme de la première heure, David Deustch, qui m'a apporté son soutien tout au long de l'externat, autour de sous-colles rythmées et endiablées…
À ma Émilie, pour son soutien, sa patience et sa compréhension de chaque instant…
À ma mère, à qui je dois tout, sans toi je ne serais rien.
À mon père, que je sais présent pour moi en toutes circonstances.
À ma mamie, mon soutien du premier jour qui m'a aidé à grandir…
À Pierre Khalifa et Marc Bellaiche pour leur confiance sur chacun de mes projets, et sans qui ce support n'aurait pas connu un tel engouement…
Et enfin au Docteur Romain Cador, un grand patron à l'origine de ma vocation…

Théo PEZEL

Conférence événement « ULTIME FOCUS LCA pour D4 » en présentiel

Une conférence événement destinée aux D4 est organisée chaque année par l'auteur, sur Paris, avec plusieurs dates réparties sur la période mars/avril afin de donner un dernier coup de pouce aux étudiants à quelques mois de leur concours.

Le principe est simple : c'est une conférence de synthèse en live, d'une durée de plus de 4 heures, qui permet à l'auteur de réexplorer les notions vues dans cet ouvrage au travers de nombreux QCM, vous permettant ainsi de pousser encore votre degré de compréhension de la LCA, avec la possibilité de poser toutes vos questions à l'auteur en direct.

Elle est bien sûr ouverte à tous les étudiants de France : chaque année de nombreux étudiants de province font le déplacement !

Si vous êtes intéressé par cette conférence, vous pouvez vous inscrire dès maintenant en précisant votre nom, prénom et ville d'origine, en envoyant un mail à :
ultimeconf.lca@gmail.com

Un complément d'information pratique vous sera alors communiqué.

Avant-propos

Cet ouvrage est construit comme un véritable livre de fiches de LCA pour votre premier et votre dernier tours. La particularité de ce livre est de vous offrir un contenu volontairement très complet et exhaustif qui **couvre la totalité du programme de la LCA** pour les ECN*i*, avec une mise en page précise et « très carrée », dans un style proche d'une fiche de dernier tour.

Vous verrez que cela n'enlève rien à la compréhension de la matière, bien au contraire, cela clarifiera probablement pour vous certains points encore obscurs…

L'exhaustivité du contenu de ce support de cours de référence en LCA est devenue un enjeu incontournable pour les ECN*i* étant donné le nombre de QCM extrêmement précis qui peuvent vous être proposés le jour J. Vous ne pouvez plus vous contenter de connaître vaguement quelques grands concepts de la matière : pour réussir en LCA vous devrez maîtriser les différents points techniques, les détails méthodologiques et les cas particuliers de chaque type d'étude…

Cet outil pédagogique s'articule autour de quatre parties distinctes :

- **Partie 1 :** présentation des principes et des modalités de l'épreuve de LCA aux ECN*i*. Il s'agit d'une partie importante pour bien comprendre ce que l'on attend précisément de vous en LCA.
- **Partie 2 :** les 24 objectifs officiels du CNCI détaillés en questions types qui pourraient vous être posées le jour J sous forme de QCM. Cette partie constitue « le cœur » de l'ouvrage, véritable socle des connaissances exigibles aux ECN*i*.
- **Partie 3 :** présentation des quatre types d'études que l'on peut vous proposer durant l'épreuve de LCA. En complément des 24 objectifs, cette partie vous apportera toute la compréhension nécessaire et vous permettra de faire le lien entre toutes les notions fortes de chacun des types d'études.
- **Partie 4 :** plan type de la première lecture de l'article en LCA (nouveauté de la 2e édition).

Retrouvez en annexes :

- Un **lexique Français / Anglais** (nouveauté de la 2e édition). Liste des mots techniques fréquemment utilisés dans les articles de LCA en anglais (une aide précieuse pour nos amis qui ne seraient pas bilingues…).
- Le **glossaire officiel du CNCI** (enrichi et détaillé, nouveauté de la 2e édition).

Ce livre présente par ailleurs des annotations particulières faites pour insister sur les points-clés du cours et vous aider à rythmer votre apprentissage :

- (PCZ) = « Pas Coché = Zéro » : ce sont les points clés de la réponse qui pourraient faire l'objet de propositions PCZ en dossier de LCA le jour J ;

- (question ECN*i* sélective) = question « sortable » le jour du concours et qui pourrait faire la différence (voire un massacre…) parmi les étudiants… ;
- (tombé à l'ECN 2010, 2011…) = ce sont toutes les questions déjà sorties lors des précédentes sessions du concours, elles sont signalées tout au long de l'ouvrage pour vous permettre de connaître, dès la première lecture, les points clés sur lesquels vous serez attendu le jour J ; vous le verrez, de nombreuses questions tombent très régulièrement au concours… ;

Moyen mnémotechnique Cet ouvrage propose de nombreux moyens mnémotechniques qui vous permettront d'apprendre plus rapidement et surtout de mieux retenir des listes de plusieurs éléments « cochables » le jour J sur une question donnée ! (Véritable arme fatale en LCA selon moi…)

Merci pour votre confiance et bonne lecture !

Théo PEZEL

Sommaire

Partie 2

Objectifs officiels ECN*i*



Randomisation

Objectif CNCI

Identifier la technique de randomisation et vérifier sa cohérence le cas échéant

Localisation dans l'article

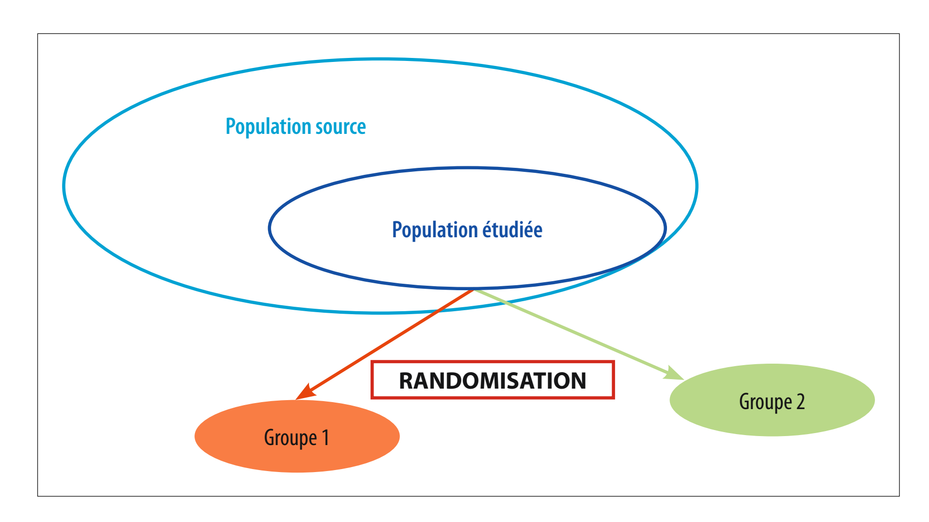
Méthode des études interventionnelles (essais contrôlés randomisés)

1. Randomisation

1.1. Décrire la méthode de randomisation

› Principes et objectifs de la randomisation :

- c'est un vrai **tirage au sort** permettant une répartition au hasard – aléatoire – imprévisible des patients en plusieurs groupes
- elle **minimise les biais de sélection** en ne laissant pas le choix de l'intervention au médecin (pourrait favoriser l'attribution du traitement à certains patients)
- elle doit permettre de **s'assurer que l'assignation d'un patient à un groupe donné ne peut être prédite**
- elle permet une **répartition uniforme et équilibrée** des facteurs connus et inconnus de confusion potentiels (déterminant l'évolution)
- elle assure *a priori* la **comparabilité initiale des groupes** (les deux groupes sont identiques en tous points hormis pour le traitement reçu par le groupe testé)
- elle permet une **analyse en ITT** (par définition il n'existe pas d'ITT sans randomisation)
- elle permet une **analyse en sous-groupes** de qualité (la randomisation stratifiée permet de stratifier *a priori* sur les sous-groupes qui seront analysés *a posteriori*)



› Deux types de randomisation à distinguer :

- randomisation simple = **séquence aléatoire non contrôlée**
- randomisation restreinte = contrôle de certains facteurs par **bloc** ou **stratifiée** ou par **cluster** ou par **minimisation** (*voir ci-dessous et page 30*)

› Qualifier la génération de la séquence de randomisation :

- soit randomisation équilibrée :
  - **autant de patients dans chaque groupe** (sinon c'est **déséquilibré** !)
  - par **tables de nombres au hasard** ou **génération aléatoire par ordinateur**
  - sont donc exclues les méthodes fondées sur les initiales – date de naissance – numéro de dossier…
- soit randomisation déséquilibrée = **nombre de patients dans chaque groupe différent** (ratio en 2/1 ou 3/1… mais toujours en faveur du groupe testé)
  - deux objectifs :
    - **augmenter les données pour étude de la tolérance**
    - **augmenter le recrutement si nombre important de données manquantes prévu** mais ne permet pas d'augmenter la puissance !
  - exemple : *étude thérapeutique sur la colchicine dans le traitement de la maladie périodique, sachant que le principal effet secondaire connu de la colchicine est une diarrhée quasi-constante, une randomisation déséquilibrée en 2/1 avec 200 patients ayant le traitement et 100 patients ayant le placebo, permet de prévenir un risque de données manquantes importantes dans le « groupe colchicine », car risque de nombreux arrêts de traitement du fait de la diarrhée induite quasi-constante…*
- randomisation **centralisée** (**PCZ**) = **indispensable** si essai multicentrique (par serveur vocal, internet...)
- vérifier l'assignation secrète = en pratique implicitement compris si **randomisation centralisée et secrète** (*voir page 32*)

- vérifier que la randomisation est bien faite (tombé à l'ECN 2010) :
  - **deux critères de bonne randomisation sur les résultats à vérifier sur le tableau 1 :**
    - aucune différence significative pour chacun des critères (différence ok si elle porte sur une caractéristique rare = peu de patients)
    - nombre de patients équivalent dans les deux groupes
  - critères de bonne randomisation sur la méthode (point important à ne pas oublier) = centralisée – en bloc – stratifiée – secrète…

› Randomisation par BLOC :

- principe :
  - **bloc de taille n** (4 – 6 – 8…) avec **tous les « n » patients une répartition des patients entre les groupes** alors **équilibrés**
  - la **taille des blocs** doit être **inconnue de l'investigateur**
  - la taille des blocs peut être **variable** (pour ne pas risquer d'être prévisible)

- Quatre intérêts :
  - **éliminer le biais « effet-temps »** lié au moment d'inclusion (PCZ) (ex : BPCO avec les patients placebo inclus en été et tous les traitements en hiver)
  - assurer une **distribution équivalente des patients dans chaque groupe à tout moment de l'essai** (ex : « en bloc de n =10 » = sur 10 patients, 5 dans contrôle et 5 dans traitement)
  - permet de **diminuer les fluctuations d'échantillonnage**
  - évite que les médecins ne devinent le groupe d'allocation du patient inclus (évite la levée de l'aveugle)
- Deux biais à risque si l'investigateur est au courant de la taille des blocs :
  - **biais de SUIVI** = il ne va pas suivre de la même façon les deux groupes s'il peut prévoir qui reçoit quoi
  - **biais de SÉLECTION** = l'investigateur pourra préférer inclure un patient plus jeune et avec moins de comorbidité pour recevoir le nouveau traitement !

› Randomisation par STRATIFICATION :

- principe :
  - répartition **équilibrée** de l'échantillon entre deux groupes sur un **facteur de stratification** correspondant à un **facteur de confusion potentiel** majeur (âge ou gravité ou comorbidités sévères ou centre dans un essai multicentrique)
  - en réalité il s'agit d'une « option informatique » sur le logiciel de randomisation permettant de répartir uniformément ce facteur entre les deux groupes (exemple : si on stratifie sur le tabac, il y aura exactement le même nombre de fumeurs dans chaque groupe !)
  - savoir qu'il existe **autant de listes de randomisation que de strates !**
  - il ne faut **pas multiplier les strates** sinon risque de manque de puissance avec des résultats non significatifs (**maximum 5 strates** en théorie)

> **Pour comprendre**
>
> Vous pouvez retenir que les « **fluctuations d'échantillonnage sont diminuées par une augmentation de la puissance statistique** », mais qu'elles sont « **contrôlées strictement par la randomisation par stratification** »

- Trois intérêts :
  - assure une **répartition équilibrée d'un facteur entre les groupes** en forçant la **comparabilité initiale des groupes** sur ce facteur de confusion potentiel
  - élimine le **biais « effet-centre »** si essai multicentrique (PCZ)
  - permet de renforcer la validité interne d'une analyse en sous-groupes en prouvant qu'elle était prévue *a priori* (en stratifiant *a priori* sur ces critères, on prouve que le choix d'analyser le critère de jugement principal dans ces sous-groupes était prévu avant même que l'étude ne commence, et donc que l'on n'a pas choisi les sous-groupes significatifs a posteriori pour nous arranger !)
- limite à connaître : la stratification permet de renforcer la validité interne d'analyse en sous-groupes mais **en aucun cas ne lui donne la même validité que l'analyse princi-**

pale portant sur la totalité de la population de l'étude

- ne pas confondre la randomisation par stratification avec :
  - « ajustement » = analyse multivariée ajustée sur les facteurs de confusion *a posteriori*
  - « appariement » = terme uniquement dédié aux études cas-témoins avec un appariement d'un cas à un ou plusieurs témoins au moment de l'inclusion
  - « analyse stratifiée » = synonyme d'analyse en sous-groupes *a posteriori*

› Randomisation en CLUSTER :

- on **randomise des groupes de patients** (ex: randomisation de centres entiers par rapport à d'autres centres) et non les patients eux-mêmes
- un objectif = **éviter la contamination entre les bras** dans un même cluster (centre), c'est-à-dire que les patients attribués au groupe placebo reçoivent le nouveau traitement, ou l'inverse du fait d'erreurs de délivrance. En effet, si un centre est désigné pour avoir le nouveau traitement, il n'y aura que ce nouveau traitement de disponible sur le centre
- ex : tous les patients de l'hôpital A reçoivent le placebo et tous ceux de l'hôpital B le nouveau traitement

› Randomisation par MINIMISATION (tombé à l'ECN 2014) :

- type particulier de **randomisation par stratification**
- **à chaque nouveau patient, on choisit le groupe pour** assurer une minimisation des biais la plus optimale possible pour avoir des groupes très similaires
- utile surtout pour les **études avec de faibles effectifs** (en cancérologie notamment) pour **assurer une stratification** sur de potentiels facteurs de confusion malgré la taille limitée des groupes

1.2. Quatre questions pour préciser l'organisation pratique de la randomisation

› Qui a généré la séquence ?

› Qui recrute les patients ?

› Qui assigne les patients dans les groupes ?

› Où est conservée la liste de randomisation ? (coffre…)

Pour comprendre

› **Le hasard du tirage au sort peut également, en soi, être à l'origine de déséquilibre entre les groupes** (en terme d'effectifs à temps donné ou de répartition des facteurs de confusion potentiels, connus ou inconnus, entre les groupes)

› Ces erreurs dites aléatoires sont des **fluctuations d'échantillonnage**, par opposition aux biais (erreurs systématiques)

Pour comprendre

Ne pas confondre le tirage au sort de l'échantillon dans une population, condition nécessaire pour parler d'échantillon représentatif de cette population (à l'origine de fluctuations d'échantillonnage) avec le **processus de randomisation** qui consiste en une répartition aléatoire des patients en plusieurs groupes

2. Détails sur l'assignation sécrète = respect de la clause d'ignorance

2.1. Définition

L'investigateur ne doit pas pouvoir prédire, au moment où il décide ou non d'inclure un patient dans l'étude, dans quel bras ce patient va être randomisé

2.2. Modalités qui assurent l'assignation secrète

- L'investigateur **ne doit pas pouvoir avoir accès à la liste de randomisation** (coffre…)
- Par randomisation **CENTRALISÉE** et **secrète** (PCZ) (à privilégier tant que possible) = téléphone ou internet ou fax ou serveur vocal…
- Par randomisation en **bloc de taille n variable**
- Avec **enveloppes scellées, opaques** et **numérotées de façon** séquentielle
- Avec **containers** contenant le médicament, **numérotés de façon séquentielle** et **d'apparence identique**
- À éviter absolument = liste sur papier ou enveloppes non scellées ou non opaques…

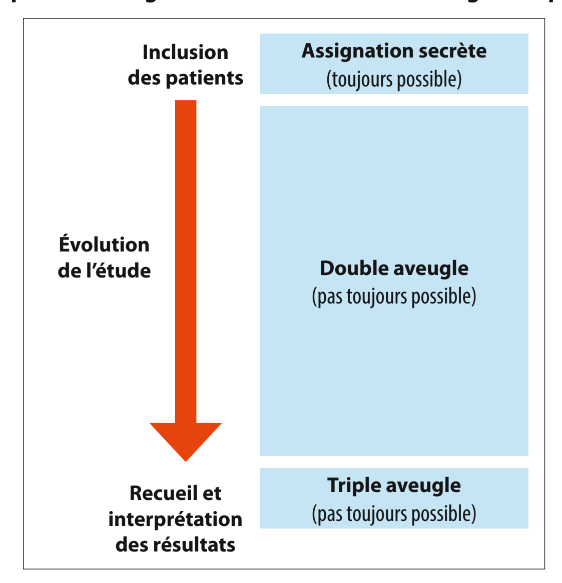
Pour comprendre

Ne pas confondre l'**assignation secrète** où c'est l'investigateur qui ne peut prédire dans quel bras le patient sera randomisé avec le concept de l'aveugle (insu) :

- en ouvert = absence d'insu
- simple aveugle = le **patient** ignore le groupe dans lequel il se trouve (et donc le traitement reçu)
- double aveugle = le **patient** et le **médecin** ignorent le groupe dans lequel il se trouve
- triple aveugle = le **patient**, le **médecin**, le **statisticien** qui analyse les résultats et le **médecin qui évalue le critère de jugement principal** ignorent le groupe dans lequel il se trouve

⇒ **l'assignation secrète est TOUJOURS POSSIBLE mais pas l'aveugle !** (PCZ) (ex : dans un essai comparant un médicament à une chirurgie, la randomisation pourra être dissimulée au moment de l'assignation à tel ou tel groupe, mais l'essai ne pourra ensuite pas être réalisé en aveugle et sera réalisé en ouvert)

Schéma explicatif : Assignation secrète – Double aveugle – Triple aveugle



Partie 3

Types d'études

Études thérapeutiques

1. Les 10 commandements de l'essai thérapeutique : les 10 commandements de Bergmann

- Essai contrôlé : contrôle = placebo ou traitement de référence s'il existe
- Étude randomisée :
  - listes générées par ordinateur
  - assignation secrète respectée avec randomisation centralisée
- Étude en double (ou triple) aveugle
- Nombre de sujets nécessaires calculé *a priori*
- Population d'inclusion claire : critères d'inclusion – de non inclusion – d'exclusion précis
- Critère principal d'évaluation unique – objectif et cliniquement pertinent
- Analyse en intention de traiter
- Analyse du critère principal en fin d'étude sur l'ensemble de la population incluse : gestion des données manquantes (LOCF…)
- Différence statistiquement significative :
  - p < 0,05
  - IC 95 % ne comprend pas 1 (ratio) ou 0 (différence)
  - *si essai de non-infériorité ou d'équivalence, préférer le commandement suivant* : *le médicament à l'étude a une efficacité et un intervalle de confiance de son efficacité qui se situent en totalité dans la borne d'équivalence par rapport au comparateur*
- Différence cliniquement signifiante :
  - taille de l'effet
  - indice de l'effet adapté



Astuce ECNi : Deux obsessions clés d'une étude thérapeutique

- **EFFICACITÉ** démontrée
- **TOLÉRANCE** (parfois implicite dans l'article, mais toujours penser à la traquer !)

2. Plan expérimental : groupes parallèles ou *cross-over*

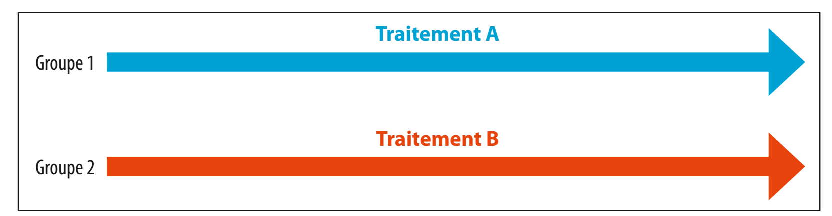
2.1. Généralités

- Un essai contrôlé randomisé peut être à visée thérapeutique ou **diagnostique !**
- Le principe est le même (comparaison de deux groupes) mais pas le protocole !

2.2. Plan en groupes parallèles (cas le plus fréquent !)

- Les patients randomisés en deux groupes ou plus sont **suivis simultanément**
- **Chaque groupe reçoit l'un des traitement testés A ou B**
- Puis **comparaison en fin d'essai**

Schéma du plan en groupes parallèles



2.3. Plan en groupes croisés = *cross-over*

- Principe :
  - le patient est pris comme **son propre témoin**
  - un groupe reçoit le traitement A, puis le traitement B, et l'autre groupe reçoit le traitement B, puis le traitement A
- Notion de période de lavement (*wash out*) :
  - période **sans traitement** entre les deux phases de traitement (au *cross-over*)
  - en pratique, on recommande une durée ≥ 5 × demi-vie du médicament
  - objectif = éliminer l'effet rémanent du 1er **traitement** car sinon risque d'interférence (*carry-over effect*)

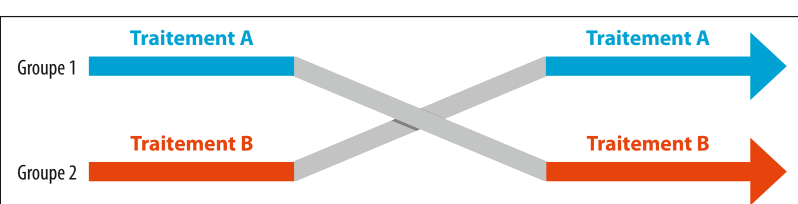
- Conditions méthodologiques à la réalisation d'un cross-over (question ECN*i* sélective)
  - maladie étudiée **chronique** et **stable** (sinon patient non comparable à lui-même)
  - le critère de jugement doit pouvoir être **mesuré à plusieurs reprises chez le même patient** (donc pas la mortalité…)
  - effet des traitements d'apparition rapide et **réversible à l'arrêt** (pas irréversible) et **pas d'effet rémanent** ou d'effet rebond
  - **peu de perdus de vue** en première période
  - la mesure répétée du critère de jugement doit être **dépourvue d'effet d'apprentissage** (sinon risque « d'effet ordre » ; les auteurs utilisent souvent des questionnaires compliqués…)

- **absence « d'effet-période »** = effet modifié si traitement reçu en 1er ou 2e
- l'effet du 1er traitement ne doit plus interagir avec le critère de jugement après la période de *wash-out*
- le patient ne doit **pas guérir** après la 1re période
- le patient ne doit **pas s'habituer** à des effets secondaires

› Deux avantages :

- **augmente la validité interne** par gain de comparabilité des groupes car élimine la **variabilité inter individuelle** (le patient est son propre témoin)
- **gain de puissance** (car chaque patient compte 2 fois donc 2 fois moins de patients à inclure !)

Schéma du plan en groupes croisés



2.4. Plan factoriel 2 x 2 *

Dans ce type d'essais, quatre groupes de sujets sont constitués et deux traitements A et B testés. L'un des groupes sert de groupe témoin* et reçoit un placebo* de A et un placebo* de B. Un second groupe reçoit A et un placebo* de B. Un troisième reçoit B et un placebo* de A. Le dernier groupe reçoit à la fois le traitement A et le traitement B

L'analyse de ce type d'essais permet non seulement de tester les efficacités des traitements A et B par rapport au placebo, mais aussi de tester l'interaction entre ces deux traitements, c'est-à-dire de rechercher s'il existe une synergie ou un antagonisme entre ces deux traitements en terme d'efficacité thérapeutique

Exemple :

› *synergie entre antituberculeux*

› *antagonisme entre certains antalgiques de niveau III et les morphiniques*

2.5. Notion de période de *run-in*

› Phase de **pré inclusion** pendant laquelle **tous les patients prennent un placebo** (ex : 1 S)

› Deux objectifs :

- repérer les **patients « placebo-répondeurs »** (pour les exclure)
- sélectionner les **meilleurs observants** (pour diminuer les perdus de vue)

3. Phases des études sur les médicaments : phases des essais thérapeutiques

Phases de l'essai clinique	Population	Nombre	Essai	Objectifs
Phase I	Volontaires sains	Faible	Ouverts Non contrôlés	Tolérance = dose maximale tolérée Toxicité Pharmacocinétique
Phase II	Malades			Efficacité = dose efficace Pharmacodynamique
Phase III (la plus tombable en LCA !)		Élevé	Randomisés Contrôlés (placebo ou traitement de référence) en double aveugle	Efficacité thérapeutique comparative Tolérance Rapport bénéfice / risque
Phase IV	Population générale après AMM		–	Pharmacovigilance Recherche de nouvelles indications

Remarque : certains auteurs distinguent au sein de la phase I, les phases IIA et IIB :

- la phase IIA ou phase préliminaire, est un *screening* ayant pour but de déterminer, sur le nombre le plus restreint possible de sujets, si une drogue peut être considérée comme inactive et donc non retenue pour les phases suivantes
- la phase IIB a pour but d'estimer le taux de réponse avec la nouvelle drogue avec une précision donnée ; cette étape est indispensable pour disposer des éléments qui permettront le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans les essais de phase III
- les essais réalisés dans cette phase peuvent prendre la forme d'essais comparatifs, le plus souvent sans aveugle.

4. Types d'essais : supériorité, non-infériorité ou équivalence

4.1. Essai de supériorité

- Objectif : démonter que l'un des traitements est supérieur à l'autre = « **traitement A meilleur que traitement B ?** »
- Type d'analyse à réaliser : analyse en intention de traiter (ITT) :
  - diminue la probabilité de mettre en évidence une différence
  - donc **renforce la supériorité du traitement si le résultat est positif** malgré cela !
- Trois hypothèses devant une étude de supériorité négative :
  - soit le **traitement testé est bien meilleur** mais manque de puissance pour le montrer
  - soit le **traitement testé est « équivalent »** au traitement contrôle
  - soit le **traitement testé est inférieur** au traitement contrôle

› Un piège classique :
- essai de supériorité non significatif interprété comme de l'équivalence...
- ⇒ non valable car la 3e hypothèse possible ci–dessus est l'infériorité !

4.2. Essai de non-infériorité ou d'équivalence (tombé à l'ECN 2012)

› Objectif : démonter que la différence entre les deux traitements est négligeable = « **traitement A est aussi bon que traitement B ?** »

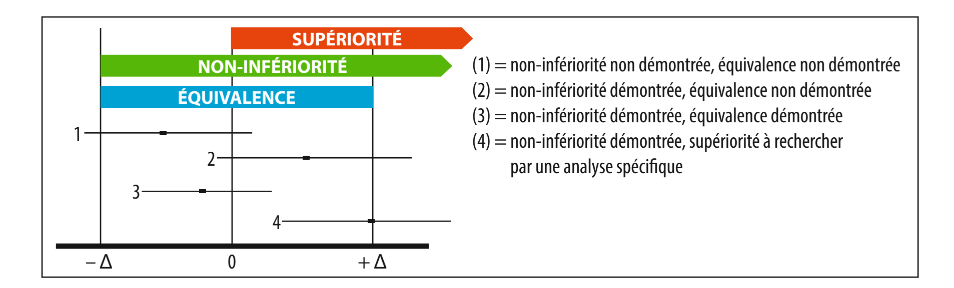
› Intérêt : n'a d'intérêt que si le traitement expérimental est avantageux autrement que par son efficacité (notion majeure à comprendre) :
- soit **moins cher**
- soit **mieux toléré**
- soit **meilleur galénique**
- soit **moins de prises par jour**
- soit **surveillance plus simple**
- soit **médicament générique**…
- *exemple : AMM pour même classe thérapeutique ou médicament générique*

› Ne pas confondre « essai de non-infériorité » et « essai d'équivalence » :
- dans **l'essai de non-infériorité le médicament peut être plus efficace**
- mais **NSN plus bas** si étude d'équivalence (car territoire plus étroit des hypothèses explorées)


Réflexe ECNi

Tout essai de non-infériorité ou d'équivalence doit être **justifié *a priori*** dans le protocole de l'étude

› Spécificité méthodologique des essais de non-infériorité ou d'équivalence :
- l'étude doit être définie *a priori* dès sa planification comme une étude de non-infériorité ou d'équivalence :
  - il n'est **pas acceptable de tirer *a posteriori*, des conclusions d'équivalence ou de non-infériorité d'une étude de supériorité négative**
  - par contre, **une étude de non-infériorité peut être complétée d'une étude de supériorité** sous certaines conditions
- le seuil Δ d'équivalence ou de non-infériorité (ou borne ou limite ou marge conservatrice…) : doit être **fixé *a priori*** (PCZ)
  - une condition pour conclure à la non-infériorité : l'ensemble de l'IC 95 % doit se trouver dans le **domaine de non-infériorité** = [- Δ ; + ∞]
  - une condition pour conclure à l'équivalence : l'ensemble de l'IC 95 % doit se trouver dans le **domaine d'équivalence** = [- Δ ; + Δ]



› Conduite à tenir si $IC_{95\%}$ situé entre] 0 ; + ∞] : on peut proposer une **étude de supériorité complémentaire** par une analyse spécifique

› Hiérarchie des grandeurs du NSN pour les trois études :
- **NSN d'une étude de non-infériorité >> NSN d'une étude de supériorité > NSN d'une étude d'équivalence**
- car le calcul du NSN doit tenir compte du territoire **d'hypothèses explorées** : en regardant la **figure** ci-dessus on constate que **plus le territoire des hypothèses explorées est important** (taille de la flèche), **plus le NSN est important** pour réussir à conclure

› Traitement de référence (contrôle) doit avoir **fait la preuve de son efficacité** dans les conditions de l'étude et sur un même critère de jugement

› Contrôle des biais :
- le **nombre d'écarts au protocole**, **de perdus de vue** et **d'arrêt prématurés** doit être limité (car ils tendent à effacer la différence, augmentant alors la probabilité d'équivalence !)
- **observance contrôlée**

› Types d'analyse à réaliser : analyse per-protocole et en Intention de traiter (ITT) :
- les deux analyses **doivent être concordantes** pour trancher
- rôle du per protocole = augmente la probabilité de mettre en évidence la différence entre les deux groupes, et donc renforce la non-infériorité, si l'hypothèse de non infériorité est retenue (absence de différence malgré le fait d'avoir augmenté la différence entre les groupes par le per-protocole)
- rôle de l'ITT = permettre la réalisation d'une **étude de supériorité complémentaire** si besoin


Astuce ECNi

Point fort à savoir = **les tests statistiques d'une étude de non infériorité sont des tests spécifiques de ce type d'étude** (en effet, si on utilisait des tests classiques comme le Chi-2 dédié à une étude de supériorité, les résultats n'apparaîtraient pas significatifs à tort !!)

4.3. Savoir distinguer « essai de supériorité » et « essai de non-infériorité »

› Regarder l'hypothèse utilisée pour le calcul du NSN :
- si c'est une « différence attendue » = c'est de la **supériorité**
- si c'est une « borne d'équivalence » = c'est de la **non-infériorité**

5. Spécificités de l'analyse des résultats des essais thérapeutiques

5.1. Analyse en intention de traiter (ITT)

› Principe :

- l'analyse statistique doit **prendre en compte la totalité des patients randomisés au départ et, dans le bras où ils ont été randomisés**
- même si interruption du traitement ou traitement non pris ou modification du rythme ou de la posologie
- comprendre pourquoi on préfère l'ITT : l'ITT est censé représenter les erreurs de prescription – de transcription – d'administration – de problèmes de tolérance ou d'observance des médicaments au quotidien : c'est donc un **reflet plus pragmatique de la « vraie vie » !**

› Dogme à garder en tête face à la question « Les auteurs précisent que l'analyse a été faite en ITT. Êtes-vous d'accord avec cela ? » :

- « ne pas toujours croire les auteurs **quand ils disent avoir fait leur étude en ITT** »
- mais toujours vérifier selon la définition et dire si c'est faux !!! (attention souvent déclarer en ITT à tort, dans les articles !)

› Trois avantages = mode d'analyse le plus rigoureux :

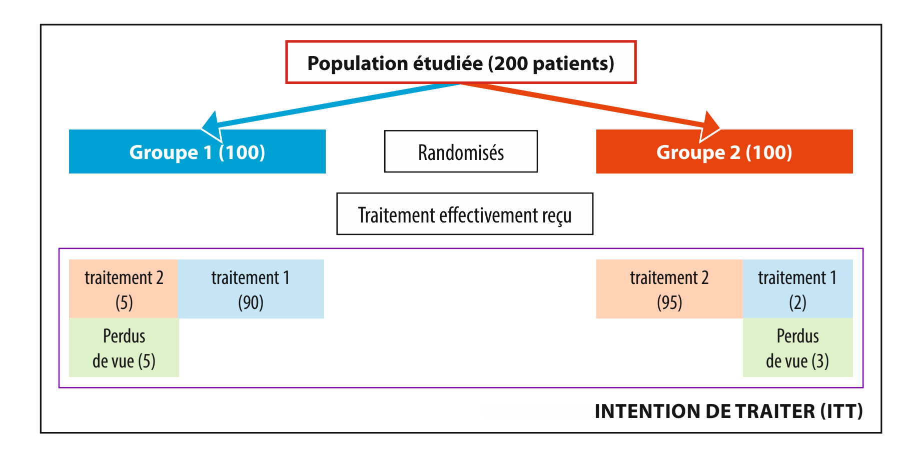
- évite le biais d'attrition = **conserve la comparabilité initiale issue de la randomisation dans l'analyse**
- option pragmatique = se **rapproche des conditions de la vie réelle** (arrêt sur ES..)
- hypothèse du biais maximum = renforce le niveau de preuve d'une différence :
  - prendre l'hypothèse la plus péjorative dans le groupe traitement (décès)
  - prendre l'hypothèse la meilleure dans le groupe contrôle (survie)

› Cas particuliers où l'ITT n'est pas suffisante :

- Deux situations seulement :
  - essai de **non-infériorité** ou **d'équivalence**
  - évaluation de la **tolérance**
- conduite à tenir = **faire l'analyse en ITT et en per protocole,** car l'hypothèse du biais maximum est celle du per-protocole !

› « ITT modifiée » :

- **type d'analyse particulière définie par les auteurs de l'article** en détaillant les critères définissant cette analyse, autrement dit : quels patients seront finalement analysés (attention il ne s'agit donc pas toujours d'une analyse proche de la vraie ITT : c'est une appellation souvent utilisée de manière abusive par les auteurs, pour vous faire croire que c'est de l'ITT…)
- *exemple : une ITT qui n'inclut en réalité que les patients ayant pris au moins 1 dose du traitement*



5.2. Analyse per protocole

› Principe :

- ne prend en compte **que les patients ayant effectivement suivi tous les points du protocole** (à la lettre, minutieusement)
- seuls les patients ayant reçu le **traitement attribué lors de la randomisation sont analysés**

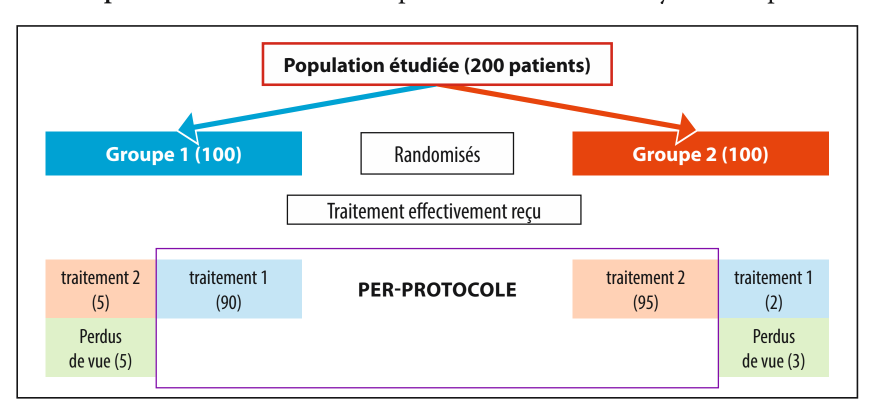
› Intérêt : **meilleure estimation de l'effet propre du traitement** mais biais de sélection avec perte de la comparabilité

› Deux situations où l'on réalise per protocole + ITT en pratique :

- essais de non-infériorité ou d'équivalence = renforce la non-infériorité si absence de différence
- évaluation de la tolérance = permet de mieux mettre en évidence des effets secondaires

› Trois risques de l'analyse per protocole :

- **perte de la comparabilité** des groupes dans l'analyse
- **faussement des résultats sur le critère de jugement principal** avec baisse de la validité interne par **biais d'attrition**
- **baisse de la puissance** si le nombre de patients exclus de l'analyse est important



5.3. Analyse en traitement reçu

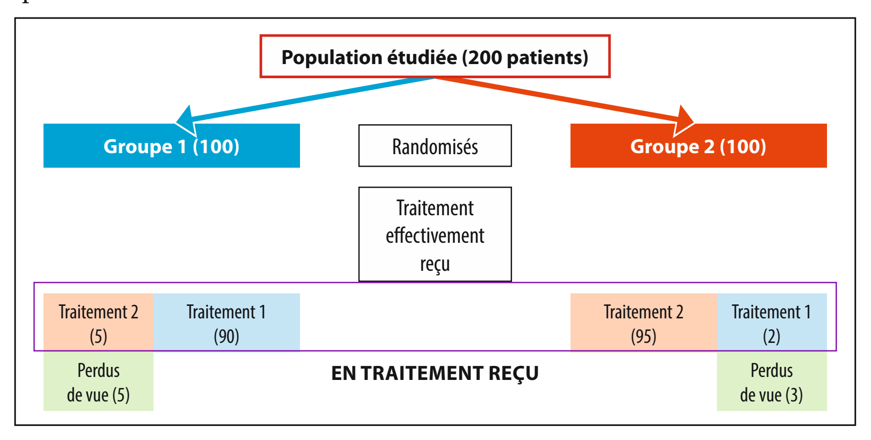
› Principe : on analyse les patients qui ont eu le bon protocole thérapeutique quel que soit le groupe de randomisation



Pour résumer = « **On analyse tout le monde, sauf les perdus de vue !** »

› Objectif : **augmente l'effectif des patients** analysés

› Inconvénient : risque majeur de **biais de sélection** car le bénéfice de la randomisation n'est pas conservé



5.4. Analyse de survie

› Principe :

- analyse temporelle du délai de survenue d'un critère principal binaire (décès, récidive..)
- en supposant que **le risque de décès est constant** tout au long de l'étude

› Trois techniques :

- courbe de Kaplan-Meier :
  - analyse descriptive = méthode d'analyse de survie pour probabilités conditionnelles
  - ⇒ peut être « inversée » = 1 – S(t)
  - à t 0, on doit retrouver la population en intention de traiter
  - à savoir = l'effectif exposé doit rester comparable et assez grand – sinon extrapolation impossible
- test du Log-Rank : **analyse univariée** = comparaison des surfaces sous les courbes
- modèle de Cox : **analyse multivariée** = ajustement sur les facteurs de confusion

5.5. Analyse stratifiée en sous-groupes

› Principe : consiste à comparer le traitement dans une **partie seulement de l'effectif total** (ex : seulement patients > 65 ans)



Pour bénéficier du maximun de validité interne, il est recommandé que les analyses en sous-groupes soient justifiées et programmées *a priori* dans le protocole de l'étude, afin d'éviter la présentation sélective des seuls sous-groupes pour lesquels les résultats sont significatifs

› Quatre limites de l'analyse en sous-groupes :

- défaut de puissance en raison du faible effectif du sous-groupe et des IC 95 % très larges :
  - le NSN a été calculé pour **obtenir une puissance satisfaisante sur le critère de jugement principal** avec **l'ensemble de l'effectif**
  - le risque de l'analyse en sous-groupe est donc de **ne pas mettre en évidence une différence existante**
- problèmes des comparaisons multiples :
  - la multiplication des tests conduirait à une « inflation du risque alpha » **avec** des tests significatifs à tort (du seul fait du hasard avec un test sur 20 faussement significatif si alpha = 5 %)
  - un moyen de limiter le biais des comparaisons multiples est l'**ajustement du risque** alpha (pondération du risque), par une méthode type Bonferroni
  - principe de la méthode de Bonferroni (la plus simple) :
    - consiste à **diviser le seuil de signification** (en général fixé à alpha = 0,05) **par le nombre de tests**
    - *exemple : si 10 comparaisons multiples sont faites, on retiendra comme significatives celles dont le* seuil *de signification est < 0,05 !*
- biais de sélection avec perte de la comparabilité uniquement en l'absence de stratification préalable
- les analyses en sous-groupes ne doivent jamais servir de base à la conclusion de l'étude :
  - elles n'ont **qu'un rôle descriptif et exploratoire pour de nouvelles hypothèses de recherche** (« il semble que... »)
  - conduite à tenir ultérieure : il faudra **refaire une étude spécifique dans le sous-groupe** considéré (se méfier de certains essais thérapeutiques qui l'utilisent à tort, pour pallier l'absence de significativité du critère de jugement principal car il est souvent aisé de trouver *a posteriori* un sous-groupe particulier où la différence est significative…)

› Qu'est ce qui vous permet de dire que les analyses en sous-groupes ont été planifiées à l'avance ?

La randomisation était stratifiée sur ces critères afin d'augmenter la comparabilité des groupes (c'est donc mieux si stratification car répartition équilibrée avec des sous-groupes comparables mais dans tous les cas ne permet jamais de trancher de façon définitive !)

› Quelle est la façon la plus élégante de représenter une analyse en sous-groupe ?

Diagramme de **Forest**

5.6. Analyses intermédiaires

› Principe :

- **analyse en cours d'étude sur des données partielles pour éventuellement interrompre l'étude** si besoin
- avec pour effet, d'**augmenter le nombre de sujets nécessaires**

› Quels sont les six objectifs et intérêts des analyses intermédiaires ? (tombé à l'ECN 2010)

- arrêt pour efficacité : détecter au plus tôt le bénéfice du traitement afin d'éviter de traiter des patients par un placebo ou une thérapeutique donnée alors que les données intermédiaires sont suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement étudié
- arrêt pour toxicité : détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement afin de limiter le nombre de patients exposés au risque
- arrêt pour futilité : arrêter une étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir
- vérifier le taux d'écart par rapport au protocole = l'essai est-il de qualité ?
- vérifier le taux d'inclusion = est-ce que l'essai pourra être réalisé dans un délai acceptable ?
- vérifier les caractéristiques des patients :
  - le risque de base des patients effectivement inclus correspond-il à celui initialement prévu et utilisé dans le calcul du nombre de sujets nécessaires ?
  - les patients recrutés correspondent-ils à la population cible de l'essai ?

› Deux conditions pour réaliser des analyses intermédiaires valables et éthiques :

- l'analyse intermédiaire et les règles d'arrêt doivent être **prévues *a priori*** dans le protocole
- **ajustement du risque** alpha avec diminution de la valeur seuil habituelle (inférieure à 5 %)

6. Notion d'évaluation dans les essais thérapeutiques

6.1. Groupe contrôle

› Systématique pour essais cliniques de **phase III** (≠ phase II)

› Deux types de contrôles possibles = **traitement de référence** (ou Gold Standard si essai diagnostique) ou **placebo** (si aucun traitement connu)

› Trois paramètres pris en compte grâce à l'existence d'un groupe contrôle (ces paramètres toucheront indifféremment les deux groupes et donc le traitement sera la seule différence qui restera entre les deux !) :

- s'affranchit de **l'évolution (amélioration) spontanée de la maladie**
- s'affranchit de « l'effet prise en charge » ou **effet placebo**
- s'affranchit des **phénomènes de régression vers la moyenne**

- « Le phénomène de régression vers la moyenne » :
  - fait que si on mesure plusieurs fois de suite une valeur, elle va avoir tendance à se rapprocher d'une moyenne, donc souvent moins élevée qu'à l'inclusion de l'étude
  - *ex : la valeur mesure de pression artérielle va avoir tendance à diminuer si elle est prise 5 fois de suite*

6.2. Aveugle (insu)

- Essai ouvert = médecin et sujet connaissent la nature du traitement
- Simple aveugle (ou simple insu) = le sujet ne connaît pas la nature du traitement mais le médecin la connaît
- Double aveugle (ou double insu) = ni le patient ni le médecin ne connaissent la nature du traitement = pour **éviter** les biais de classement
- Cinq situations où le double aveugle est difficile :
  - intervention **invasive** = chirurgie – radiologie interventionnelle…
  - traitement par **appareillage** = radiothérapie – prothèses…
  - **effet d'un traitement non dissimulable** = physiothérapie – aide à domicile – kinésithérapie…
  - stratégies thérapeutiques ayant un **impact organisationnel** = domicile *versus* hospitalisation…
  - **problèmes** éthiques

→ **nécessité d'une analyse du critère de jugement en aveugle si possible**

7. Notion de résultat dans les essais thérapeutiques

7.1. RAR : réduction absolue du risque (RAR)

- A = survenue (%) du critère principal pour le placebo (ou traitement de référence)
- B = survenue (%) du critère principal pour le traitement expérimental
- RAR = A − B (PCZ) (aucun test de significativité associé au RAR)

7.2. Quel est le nombre de patients à traiter (NNT) et comment le calculer ?

- NNT (*number needed to treat*) = NST :
  - définition : c'est le **nombre de sujets à traiter pour éviter la survenue d'un événement**
  - formule à connaître :

$$NST = 1 / RAR = 1 / (A - B)$$

avec A et B en pourcentage et non pas en effectif

- *exemple :*
  - *décès (A) = 20 % et décès (B) = 10 %*
  - *→ NST = 1/10 % = 10 patients*
  - *traduction clinique = « Il faut traiter 10 patients pendant 1an pour éviter 1 décès »*

› Précision à connaître :

- le NNT se calcule **sur une durée donnée** et **pour un événement donné** (critère d'évaluation) → il faut prendre la RAR correspondant à ce critère d'évaluation pour ce délai
- *exemple = NNT par an sur la mortalité, il faut prendre le résultat mortalité totale à 1 an ! (et pas à 6 mois !)*

› Piège : à ne pas confondre avec **R**éduction relative du risque (RRR) **:** avec RRR = (A – B) / A (aucun test de significativité associé au RRR non plus)

7.3. Interprétation

› Si pas de différence significative sur le critère principal, cela signifie :

- soit que le **traitement est réellement moins efficace** que le placebo ou traitement de référence
- soit **manque de puissance** avec une différence qui n'a pas pu être mise en évidence
- soit la **validité interne de l'étude est défectueuse** par présence de biais

› Cela ne signifie PAS que les deux traitements sont équivalents : pour cela il faut faire un **essai de non-infériorité !**



Théo Pezel

Cet ouvrage de cours de LCA est destiné aux étudiants préparant le nouveau concours des ECNi.

Le but de cet ouvrage est double : proposer un support **complet et exhaustif** qui couvre toutes les notions du programme de l'épreuve de LCA aux ECNi (objectifs de l'UE 12), tout en étant suffisamment **concis** et **synthétique** pour permettre une révision rapide de la matière.

Toute l'originalité de ce projet repose sur la création de ce **support unique**, permettant à la fois de **comprendre, apprendre** puis **réviser** la LCA.

Ce livre comprend :

- **les modalités du nouveau concours ECNi** clairement expliquées
- **des fiches de cours de référence** traitant de la totalité des notions du nouveau programme ECNi, classées selon les 24 objectifs pédagogiques officiels du conseil scientifique national
- **tous les « QCM sortables »** en LCA
- des exemples simples et concrets pour faciliter la compréhension
- toutes les annales ECN depuis 2006 intégrées aux fiches

Très rapidement, l'étudiant est alors capable de comprendre les différentes notions du chapitre abordé, et d'en retenir les points essentiels qui pourront être exigés le jour J.

NOUVEAUTÉS DE LA 2e ÉDITION

- *Un contenu enrichi d'exemples, de nouvelles notions et de figures explicatives*
- *Lexique de LCA anglais/français des mots incontournables en dossiers*
- *Glossaire ECNi détaillé avec toutes les définitions à connaître*



Théo Pezel est arrivé 33e au classement des ECN 2014, après une formation initiale au sein de la Faculté Paris-Descartes (Paris V). Il est maintenant interne en Cardiologie et Médecine vasculaire à Paris et Conférencier au sein d'un organisme privé pour la préparation au concours.

ISBN : 978-2-84371-859-5



LCAECNI

www.estem.fr